# DIE PROPHYLAXE DER RH–SENSIBILISIERUNG MIT IMMUN–GLOBULIN–G–ANTI–D

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

**Rudolf Lück**

Saarbrücken

1972

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg - Saar
(Direktor: Professor Dr. H. Limburg)

# DIE PROPHYLAXE DER RH-SENSIBILISIERUNG MIT IMMUN-GLOBULIN-G-ANTI-D

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

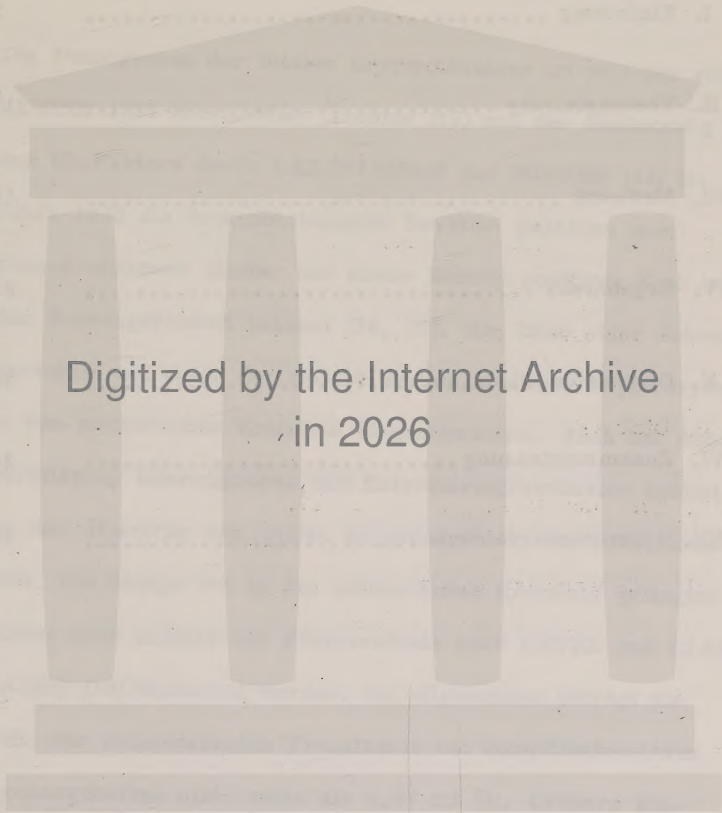
Rudolf Lück

geb. am 10.3.1941 in Saarburg

Dekan: Prof. Dr.med. H. Kulenkampff
Referent: Prof. Dr.med. W. Rindt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 9. 5. 1972 abgelegt.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0051

Inhaltsverzeichnis


| | Seite |
|---|---|
| I. Einleitung ..... | 3 |
| II. Themastellung ..... | 17 |
| III. Methodik ..... | 19 |
| IV. Ergebnisse ..... | 22 |
| V. Diskussion ..... | 29 |
| VI. Zusammenfassung ..... | 35 |
| VII. Literaturverzeichnis ..... | 36 |

## I. Einleitung

Die Pathogenese der fetalen Erythroblastose ist seit der von LEVINE 1939 entwickelten Theorie (13) und der Entdeckung des Rh-Faktors durch LANDSTEINER und WIENER (12) im Jahre 1940 als immunbiologische Reaktion zwischen einer rhesus-negativen Mutter und einem Rhesus-positiven Kind in der Schwangerschaft bekannt (16, 21). Am Ende einer Schwangerschaft und unter der Geburt werden kindliche Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmt. Auch bei Abortkürettagen, Interruptiones und Extrauteringraviditäten kommt es zum Übertritt von fetalen Erythrozyten in das mütterliche Blut. Die Menge des in den mütterlichen Kreislauf gelangten Blutes kann mittels der Färbemethode nach BETKE und KLEIHAUER (10) bestimmt werden. Im allgemeinen beträgt die Höhe der fetomaternalen Transfusion bei komplikationslosen Spontangeburten nicht mehr als 0,04 ml (5). Größere Einschwemmungen können bei geburtshilflichen Komplikationsfällen wie Schnittentbindungen, Vakuum- und Zangenextraktio-

nen, manuellen Lösungen, Nachkürettagen, Credéschen und Kristellerschen Handgriffen sowie Wendungen vorkommen (5). Makrotransfusionen von mehr als 5 ml fetalen Blutes sind bisher nur bei 1 bis 2 % der Fälle, bei welchen eine Einschwemmung überhaupt nachgewiesen werden konnte, beobachtet worden (17).

Eine rh-negative Mutter kann bei einer Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Kind durch das Rh-Antigen auf dem kindlichen Erythrozyten sensibilisiert werden. Bei einer erneuten Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Kind treten die von der Mutter gebildeten Rh-Antikörper diaplacentar in den kindlichen Kreislauf über und führen durch Bindung an den Erythrozyten zur Hämolyse (5).

Die daraus resultierende Anämie stellt die leichteste Form der Erythroblastose, die Anaemia neonatorum, dar.

Da die fetalen Blutbildungsstätten Leber und Milz infolge der Anämie vermehrt Retikulozyten und Erythroblasten ins Blut abgeben, kommt es zu einer Hyperplasie dieser Organe.

Gleichzeitig erhöht sich infolge des gesteigerten Hämoglobinabbaues der Serumbilirubinspiegel, da die kindliche Leber

wegen ihrer Unreife nicht in der Lage ist, das Überangebot an indirektem Bilirubin zu glukuronieren. Überschreitet der Serumbilirubinspiegel die Höhe von 20 bis 25 mg%, ist mit einer Bilirubinenzephalopathie zu rechnen, d.h. einer toxischen Schädigung der Stammganglien. Die Folgen sind schwere extrapyramidale Bewegungsstörungen und Intelligenzdefekte. Diese schwere Form der hämolytischen Erkrankung des Neugeborenen wird als Ikterus gravis bezeichnet.

Als schwerste Verlaufsform der Erythroblastose führt der Hydrops congenitus universalis meist schon in kürzester Zeit zum Tode. Hier ist es durch Einschwemmung großer Antikörpermengen in den kindlichen Kreislauf bereits intrauterin zu einer hypoxischen Kapillarschädigung gekommen, die ein universelles Ödem mit Schädigung des Atemzentrums und Herzmuskels zur Folge hat (5, 8).

In der Regel werden die an Erythroblastose erkrankten Neugeborenen mit Blutaustauschtransfusionen behandelt, die die Antikörper aus dem kindlichen Kreislauf eliminieren und die bedrohliche Anämie beseitigen.

Die Beladung der kindlichen Erythrozyten mit den von der Mutter stammenden Antikörpern kann post partum durch den direkten Coombs-Test nachgewiesen werden.

Bei der Mutter kann der Nachweis von Rh-Antikörpern bereits während der Schwangerschaft geführt werden. Dazu dienen in der Routinepraxis folgende Teste:

1. Albumin-Test
2. Enzym-Test (Trypsin, Papain, Bromelin, Fizin)
3. Indirekter Coombs-Test

Es hat sich gezeigt, daß im Enzym-Test bereits schwache Antikörper nachweisbar sind (9).
Da jedoch mit dieser Methode auch unspezifische Kälteantikörper ohne klinische Bedeutung erfaßt werden, sollte bei positivem Ausfall des enzymatischen Nachweises zusätzlich der indirekte Coombs-Test ausgeführt werden (9).

Allerdings bilden nur 9 bis 10 % der rh-negativen Mütter bei Rh-Inkompatibilität Rh-Antikörper. Man kann diese Tatsache mit der sogenannten Immuntoleranz erklären. Neuere Untersuchungen haben nämlich gezeigt, daß rh-negative

Frauen, die von ihren Rh-positiven Kindern nicht sensibilisiert wurden, signifikant häufiger Rh-positive als rh-negative Mütter aufwiesen. Kommt es nämlich zu einer Einschwemmung Rh-positiver mütterlicher Erythrozyten in den Kreislauf eines rh-negativen Feten, so bildet sich bei diesem, da er noch nicht in der Lage ist Antikörper zu bilden, eine Toleranz gegen das Rh-Antigen aus. Diese Immuntoleranz bleibt zeitlebens bestehen (5).

Außerdem erhalten nicht alle Mütter fetales Blut. Nur bei 75 % der Frauen sind am Ende der Geburt fetale Erythrozyten nachweisbar (5, 16).

Auch bilden nicht alle Frauen, die Rh-inkompatibles Blut bekommen, Antikörper. Die Antigendosis scheint für sie unterschwellig zu sein, oder aber die schwache Antigenqualität des Faktors D reicht für eine Sensibilisierung nicht aus (5).

Ein weiterer Grund für die ausbleibende Sensibilisierung wurde 1943 von LEVINE angegeben (1, 14), der beobachtete, daß rh-negative Mütter, die mit ihrem Rh-positiven Kind im ABO-System inkompatibel waren, ein geringeres Sensibilisierungsrisiko aufwiesen, als Mütter, bei denen eine Rh-Si-

tuation bei gleichzeitiger ABO-Verträglichkeit vorlag. Die Isoagglutinine Anti-A oder Anti-B hämolysieren nämlich die in den mütterlichen Kreislauf eingetretenen Erythrozyten und schwächen so deren Immunogenität (2, 5, 9). Diese Tatsache war als Ausgangspunkt für die Arbeiten von FINN und CLARK (3) maßgebend, die beweisen konnten, daß eine Sensibilisierung rh-negativer Frauen durch fremde Rh-positive Erythrozyten durch die passive Verabreichung von Rh-Antikörpern verhindert werden kann (7, 16).

In der Folge dieser Veröffentlichung wurden in den USA, Großbritannien und auch in Deutschland zahlreiche Untersuchungsreihen mit rh-negativen freiwilligen Versuchspersonen, denen Rh-positive Erythrozyten und gleichzeitig Immun-Globulin-Anti-D injiziert wurden, durchgeführt. Dabei konnte eindeutig bewiesen werden, daß die prophylaktische Gabe von IgG-Anti-D eine Sensibilisierung rh-Negativer durch das Rh-Antigen verhindert (7, 16).

So wurden bald Anti-D-Immunseren zur Behandlung rh-negativer Mütter nach der Geburt eines Rh-positiven Kindes verwendet, und bereits 1964 konnten in Deutschland erste posi-

tive Ergebnisse veröffentlicht werden (20).

Wenn auch der Erfolg der Erythroblastoseprophylaxe nicht mehr in Zweifel steht, so ist doch der immunologische Wirkungsmechanismus bis heute noch nicht völlig geklärt. Sicher ist, daß es sich um eine gezielte Immun-Suppression handelt. Ob dabei eine direkte Wirkung des passiv zugeführten Antikörpers auf die Anti-D-Antikörper-bildenden Zellen oder eine direkte Reaktion des IgG-Anti-D mit dem D-Antigen, welche eine Änderung der Antigenbeschaffenheit herbeiführt, oder aber, ob die passiv zugeführten Antikörper mit den Antigen-produzierenden Zellen des RES um das Antigen konkurrieren, spielt insofern für die Klinik nur eine Rolle, daß es sich dabei um eine quantitative Reaktion handelt (2, 20). Diese Tatsache ist für die Dosierung von IgG-Anti-D von Bedeutung. Da das Sensibilisierungsrisiko nämlich in unmittelbarer Beziehung zur Höhe der fetomaternalen Transfusion steht, muß sich die Dosierung von IgG-Anti-D nach der Menge der eingeschwemmten fetalen Erythrozyten richten. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß es bei einer i.m.-Applikation von 267 mikrogramm IgG-Anti-D selbst bei einer Einschwem-

mung von 20 ml fetalem Blut in den mütterlichen Kreislauf nicht zu einer Sensibilisierung kommt (19).

Geht man davon aus, daß bei 98 bis 99 % der rh-negativen Frauen nach der Geburt eines Rh-positiven Kindes die fetomaternale Transfusion die Menge von 0,05 ml nicht überschreitet, so könnte eine generelle Behandlung mit dieser Dosis ohne vorherige Kontrolle der HbF-Zelleinschwemmung zumindest bei 98 % der behandelten Mütter einen Schutzeffekt erreichen. Eine generelle Prophylaxe ist auch insofern von Bedeutung, als auch bei fehlendem Nachweis von fetalem Hämoglobin nach Untersuchungen von WEILAND (16, 18) eine fetomaternale Mikrotransfusion von 0,05 ml nicht mit genügender Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Da außerdem der HbF-Zellnachweis unmittelbar nach der Geburt nicht immer positiv verläuft, es jedoch bis zu 3 Tagen danach noch zu einer Späteinschwemmung kommen kann, wäre bei der Einführung einer generellen Prophylaxe mit einer standardisierten Dosis für ein Routinelabor die mehrfache Suche nach HbF-Zellen überflüssig.

In etwa 1 bis 2 % kommt es zu fetomaternalen Makrotransfusionen von über 5 ml. In einzelnen Fällen sind sogar Transfusionen bis zu 350 ml beobachtet worden (16). Für diese Fälle reicht eine Standarddosis von 250 bis 300 mikrogramm IgG-Anti-D zur Verhütung einer Sensibilisierung allerdings nicht aus. Es muß dabei sogar, wie Untersuchungen von POLLAK (16) zeigten, bei Unterdosierung mit einer Steigerung des Sensibilisierungsrisikos im Sinne eines Booster-Effektes gerechnet werden. Darum empfiehlt SCHNEIDER (19) bei einer generellen Anti-D-Prophylaxe mit einer standardisierten Dosis zusätzlich einen einfachen Screening-Test, um auch fetomaternale Makrotransfusionen zu erfassen und die Applikation von IgG-Anti-D entsprechend zu dosieren.

Während man früher der Auffassung war, nur die Mütter, die mit ihrem Kind im ABO-System kompatibel waren, mit IgG-Anti-D zu behandeln, ist man heute bestrebt, da seit Mitte 1968 Anti-Rh-Präparate praktisch unbegrenzt zur Verfügung stehen, auch rh-negative Mütter, die mit ihrem Rh-positiven Kind im ABO-System inkompatibel sind, durch die Prophylaxe zu erfassen. Wenn auch der Sensibilisierungs-

schutz bei rh-negativen Müttern bei ABO-Inkompatibilität mit ihrem Rh-positiven Kind fünffach größer ist als bei Müttern, die mit ihrem Kind im ABO-System kompatibel sind, so wird doch heute bei Rh-Situationen und gleichzeitiger ABO-Inkompatibilität die Rh-Prophylaxe empfohlen (16, 19).

Eine Sonderstellung nimmt der Faktor DU ein. Mütter mit dem Faktor DU können bei Kontakt mit Rh-positiven Erythrozyten Rh-Antikörper bilden. rh-negative Mütter können nach der Geburt eines DU-Kindes ebenfalls Rh-Antikörper bilden. Aus diesem Grund wird neuerdings die Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung auch bei DU-Müttern mit einem Rh-positiven Kind sowie bei rh-negativen Müttern mit einem DU-Kind empfohlen (4).

Daß die Rh-Prophylaxe auch auf rh-negative Frauen nach einem Abort, wenn der Kindesvater nicht sicher als rh-negativ bekannt ist, ausgedehnt werden muß, geht aus der Tatsache hervor, daß die Erythrozyten eines 2 cm langen Embryos bereits das ausgeprägte Rh-Merkmal besitzen und so in der Lage sind, eine Sensibilisierung hervorzurufen. Aus diesem Grund

sollte nach allen Fehlgeburten nach der 12. Woche bei Rh-Situationen, wenn die väterliche Rh-Formel nicht sicher als rh-negativ bekannt ist, IgG-Anti-D appliziert werden (2, 6, 16, 19).

Eine Erythroblastose-Prophylaxe mit IgG-Anti-D ist nur dann sinnvoll, wenn die Mutter noch nicht gegen das Rh-Antigen sensibilisiert ist (11, 15, 19). Allerdings berichtet GALLASCH (20), daß bei einigen, nur schwach sensibilisierten Frauen, die nach der Geburt eines Rh-positiven Kindes mit IgG-Anti-D behandelt wurden, eine weitere Antikörperbildung nicht zu beobachten war. Vielleicht kann durch ausreichende Besetzung der eingeschwemmten HbF-Zellen mit Anti-D eine Boosterung, d.h. eine erneute Stimulierung des RES verhindert werden. Jedenfalls kann bei solchen Patientinnen die Prophylaxe ohne erhöhtes Sensibilisierungsrisiko durchgeführt werden.

Hinsichtlich der Applikationsform des Immun-Globulin bestehen keine wesentlichen Meinungsunterschiede. Wenn auch mit der i.v.-Verabreichung eine schnellere Eliminierung der Rh-positiven Erythrozyten erzielt werden kann, so bietet doch die i.m.-Injektion des IgG-Anti-D, wenn sie innerhalb der ersten

72 Stunden post partum vorgenommen wird, einen optimalen Schutz. Allerdings sollte man bei adipösen Patienten die Dosierung etwas erhöhen, da es zu einer Verzögerung der Resorption kommen kann. Keines der Präparate verursacht jedenfalls Nebenwirkungen. Auch die Gefahr der Hepatitisübertragung kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden (6, 7, 16).

Die passiv zugeführten Antikörper haben keinen Einfluß auf eine nachfolgende Schwangerschaft. Die Halbwertszeit wird mit 30 Tagen angegeben und hängt von der Dosierung ab. Spätestens 3 Monate nach Verabreichung lassen sich diese Antikörper nicht mehr nachweisen (6).

Trotz der optimalen Behandlungstechnik, die heute angewandt wird, gibt es Versager bei der Rh-Prophylaxe. Die Gründe dafür sind verschieden. Einerseits muß man annehmen, daß eine Sensibilisierung bereits während der ersten Schwangerschaft eintreten kann, jedoch mit den herkömmlichen, relativ groben serologischen Methoden nicht erfaßt werden kann und daß dann die prophylaktische Behandlung mit IgG-Anti-D

erfolglos bleibt. Andererseits ist für das Versagen der Prophylaxe häufig eine Unterdosierung des Immun-Globulins verantwortlich, wenn eine fetomaternale Makrotransfusion, bei der zur Behandlung eine größere Menge von IgG-Anti-D erforderlich wäre, nicht erkannt wird (15).

LUBOLDT (4) hat auf dem Symposium über die Prophylaxe der Rhesus-Sensibilisierung im November 1971 die Indikation für eine generelle Rh-Prophylaxe sehr weit gestellt. Grundsätzlich sollen alle rh-negativen Mütter nach der Geburt eines Rh-positiven Kindes, soweit noch kein stark positiver Antikörpertiter nachweisbar ist, mit IgG-Anti-D behandelt werden, d.h. auch die rh-negativen Mütter, die mit ihrem Rh-positiven Kind im ABO-System inkompatibel sind, müssen von der Prophylaxe erfaßt werden. Bei einer DU-Mutter, deren Kind Rh-positiv ist, sowie bei einer rh-negativen Mutter mit einem DU-Kind kann die Prophylaxe ebenfalls betrieben werden. Ist der Antikörpernachweis ante partum und unmittelbar nach der Geburt schwach positiv, so soll auch hier prophylaktisch IgG-Anti-D appliziert werden. rh-negative Frauen müssen nach einem Abort jenseits der 12. Schwangerschaftswoche grundsätz-

lich in die Rh-Prophylaxe einbezogen werden.

Falls kein HbF-Zellnachweis möglich ist, wird für die generelle Prophylaxe eine Dosis von 250 bis 300 mikrogramm IgG-Anti-D i.m. innerhalb 72 Stunden post partum empfohlen.

## II. Themastellung

Umfangreiche Untersuchungen über die Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung haben gezeigt, daß die Behandlung rh-negativer, nicht sensibilisierter Mütter nach der Geburt eines Rh-positiven Kindes mit IgG-Anti-D einen Schutzeffekt von mehr als 90 % bewirkt (16, 20).

Bereits schwach sensibilisierte rh-negative Frauen können post partum mit Immun-Globulin-Anti-D behandelt werden, ohne daß ein erhöhtes Sensibilisierungsrisiko auftritt (20).

An der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar wird die Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung seit August 1968 betrieben. In die Prophylaxe wurden auch rh-negative Mütter einbezogen, die bereits einen schwach positiven Antikörperbefund aufwiesen.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, zu untersuchen, ob die Ergebnisse der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar mit denen anderer Untersuchergruppen über-

einstimmen und ob bei bereits schwach sensibilisierten rh-negativen Müttern eine weitere Antikörperbildung durch Behandlung mit IgG-Anti-D unterdrückt werden kann.

Zu diesem Zweck wurden die Krankengeschichten sämtlicher rh-negativer Patientinnen, die vom 12.8.1968 bis zum 6.10.1971 in der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar von einem Rh-positiven Kind entbunden wurden, ausgewertet. Es handelte sich dabei um Erst- oder Mehrgebärende mit teils negativem, teils positivem Antikörperbefund zur Zeit der Entbindung.

Ende 1971 wurden sämtliche Patientinnen, die ein Rh-positives Kind geboren hatten, zur Nachuntersuchung einbestellt. Es wurde eine genaue geburtshilfliche Anamnese erhoben sowie eine Antikörperbestimmung mit dem Bromelin-Test durchgeführt.

## III. Methodik

An der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar wird die Rh-Prophylaxe seit dem 12. August 1968 betrieben. Bei jeder Schwangeren, die zur Entbindung in die Geburtshilfliche Abteilung eingewiesen wird, wird unmittelbar nach der Aufnahme, soweit Blutgruppe und Rh-Faktor nicht aus dem Mütterpaß ersichtlich sind, eine Blutgruppen- und Rh-Faktor-Bestimmung durchgeführt. Gleichzeitig wird, wenn der mütterliche Rh-Faktor negativ ist, mit dem Bromelin- und dem indirekten Coombs-Test eine qualitative und bei positivem Nachweis eine quantitative Antikörper-Bestimmung vorgenommen. Bei einer Vielzahl von Schwangeren, die sich im Rahmen der Schwangeren-Vorsorge schon in ambulanter Behandlung der Frauenklinik befanden, sind Blutgruppe, Rh-Faktor und notwendige Antikörperbestimmungen bereits bekannt. Ist eine Frau rhesus-negativ, so werden unmittelbar post partum aus dem Nabelschnurblut die kindliche Blutgruppe, Rh-Faktor, Bromelin- und direkter Coombs-Test bestimmt. Auf eine Kon-

trolle der HbF-Einschwemmung ins mütterliche Blut wurde bisher verzichtet.

Ergibt sich aus den Untersuchungen eine Rh-Konstellation und die Antikörperkontrolle nur schwach positive Werte, so wird eine prophylaktische Behandlung der rh-negativen Frau mit IgG-Anti-D in den ersten 24 Stunden post partum vorgenommen. Behandelt werden auch die rh-negativen Frauen, die mit ihrem Rh-positiven Kind im ABO-System inkompatibel sind.

Von 1968 bis 1970 wurde generell eine Dosis von 200 mikrogramm Anti-D-Globulin i.m. appliziert. Seit 1970 werden alternierend Präparate mit Dosierungen zwischen 200 und 300 mikrogramm verwendet (Hersteller der Präparate: Behringwerke AG, Marburg/Lahn und Cilag-Chemie GmbH, Alsbach/Bergstr.).

Ab 1971 wird nach geburtshilflichen Manipulationen wie Sectiones, Vakuum- und Zangenextraktionen, Credéschen und Kristellerschen Handgriffen sowie Nachkürettagen die Dosis von 400 mikrogramm verabreicht.

Bei Aborten, Extrauteringraviditäten und Interruptiones ist

die Rh-Prophylaxe bisher nicht vorgenommen worden.

Im November 1971 wurden die Krankengeschichten sämtlicher rh-negativer Patientinnen, die in der Zeit vom 12.8.1968 bis zum 6.10.1971 in der Universitäts-Frauenklinik Homburg entbunden haben, ausgewertet. Alle rh-negativen Mütter, die wegen eines Rh-positiven Kindes prophylaktisch behandelt wurden sowie eine kleine Kontrollgruppe ohne Rh-Prophylaxe haben wir Ende November 1971 angeschrieben und gebeten, sich zur Nachuntersuchung in der Klinik vorzustellen.
Leider hat ein Teil der Patientinnen sich der Nachuntersuchung entzogen.
Den Patientinnen, die der Aufforderung Folge geleistet haben, wurden Fragen nach zwischenzeitlich erfolgten Geburten, Aborten oder erneut bestehenden Schwangerschaften gestellt und anschließend Venenblut zur Antikörperbestimmung entnommen.
Aus praktischen Gesichtsgründen wurde zum Antikörpernachweis der Bromelin-Test verwendet.

## IV. Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden 171 rh-negative Mütter von einem Rh-positiven Kind entbunden.

Von diesen 171 Müttern wurden 18 wegen einer post partal-durchgeführten Tubenligatur und 6 wegen bereits eingetretener starker Sensibilisierung nicht mit IgG-Anti-D behandelt. Bei 14 Müttern war die Prophylaxe versäumt worden.

133 rh-negativen Patientinnen wurde Immun-Globulin-Anti-D injiziert. 120 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Behandlung nicht nachweisbar sensibilisiert.
Bei 13 Patientinnen verlief der Antikörpernachweis mit dem Bromelin-Test schwach positiv (s. Tab. I).

Von den 133 prophylaktisch behandelten Frauen hatten 89 spontan entbunden; bei 44 Frauen waren geburtshilfliche Eingriffe erforderlich.

Tabelle I: 171 rh-negative Mütter mit Rh-positivem Kind (12.8.1968 - 6.10.1971)

| | | | |
|---|---|---|---|
| Keine Prophylaxe wegen Tubenligatur | | 18 | (10,52 %) |
| Keine Prophylaxe wegen bereits eingetretener Sensibilisierung | | 6 | ( 3,5 %) |
| Prophylaxe versäumt | | 14 | ( 8,18 %) |
| Prophylaxe betrieben | 133 | | |
| davon ohne nachweisbare Antikörper | | 120 | |
| davon mit (+) Antikörpernachweis | | 13 | |

In der Gruppe der spontan-entbundenen Mütter waren 83 nicht merklich sensibilisiert; bei 6 Frauen bestand ein positiver Antikörpernachweis.

Von den 44 Frauen, bei denen ein geburtshilflicher Eingriff erfolgt war, waren zur Zeit der Prophylaxe 37 Frauen Antikörpernegativ, 7 waren leicht sensibilisiert (s. Tab. II).

Tabelle II: Prophylaxe betrieben n = 133

| | Spontangeburten | geburtshilfliche Eingriffe |
|---|---|---|
| | 89 (66,9 %) | 44 (33,1 %) |
| z. Zt. der Prophylaxe | | |
| Antikörper-negativ | 83 | 37 |
| Antikörper-positiv | 6 | 7 |

Von den 14 Müttern, bei denen die Rh-Prophylaxe versäumt worden war, erfolgte die Geburt in 7 Fällen spontan. Bei den übrigen 7 Frauen war eine geburtshilfliche Manipulation vorgenommen worden.

Tabelle III: Prophylaxe versäumt n = 14

| Spontangeburten | geburtshilfliche Eingriffe |
|---|---|
| 7 | 7 |

Zur Nachuntersuchung im November 1971 wurden 145 Frauen einbestellt. Von diesen waren 131 prophylaktisch mit Immun-Globulin-Anti-D behandelt worden, 14 Frauen hatten keine Prophylaxe erhalten.
83 Patientinnen haben sich zur Kontrolle eingefunden, davon 76 prophylaktisch behandelte und 7 nichtbehandelte Frauen.

Bei 81 Patientinnen verlief der Bromelin-Test negativ, 2 Mütter hatten Antikörper gebildet. Beide Mütter gehörten zu der prophylaktisch mit IgG-Anti-D behandelten Gruppe. Allerdings waren beide zur Zeit der Behandlung bereits sensibilisiert.

Aus der Kontrollgruppe der nichtbehandelten Frauen wies keine Patientin zur Zeit der Nachuntersuchung Antikörper auf (s. Tab. IV).

Bei den 67 nachuntersuchten rh-negativen Müttern, die zur Zeit der Prophylaxe-Behandlung noch nicht sensibilisiert waren, konnte bei der Kontrolle kein positiver Antikörpernachweis geführt werden (s. Tab. V).

Tabelle IV: 83 rh-negative Mütter, die im November 1971 nachuntersucht wurden.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| mit IgG-Anti-D behandelt | | 76 | nicht behandelt | 7 |
| davon | Antikörper-negativ | 74 | | 7 |
| | Antikörper-positiv | 2 | | 0 |

Tabelle V: 67 rh-negative Mütter ohne Sensibilisierung, die im November 1971 nachuntersucht wurden.

| | | |
|---|---|---|
| mit IgG-Anti-D behandelt | | 67 |
| davon | Antikörper-negativ | 67 |
| | Antikörper-positiv | 0 |

Lediglich in der Gruppe der Untersuchten, die zur Zeit der prophylaktischen Behandlung bereits sensibilisiert waren, fiel der Bromelin-Test in 2 Fällen positiv aus. Bei den übrigen 7 Patientinnen war der Bromelin-Test negativ (s. Tab. VI).

Tabelle VI: rh-negative, z. Zt. der Prophylaxe bereits sensibilisierte Mütter, die im November 1971 nachuntersucht wurden.

| | | |
|---|---|---|
| mit IgG-Anti-D behandelt | | 9 |
| davon | Antikörper-negativ | 7 |
| | Antikörper-positiv | 2 |

Die Aufgliederung des Untersuchungsmaterials nach dem Geburtsverlauf zeigt, daß keine der nicht sensibilisierten behandelten Mütter, unabhängig davon, ob eine Spontangeburt oder ein geburtshilflicher Eingriff vorausgegangen war, Rh-Antikörper gebildet hat.

Von den bereits sensibilisierten Patientinnen, die bei der Nachuntersuchung Antikörper aufwiesen, hatte eine spontan entbunden, bei der anderen war wegen einer unvollständigen Placenta eine Nachkürettage erforderlich gewesen (s. Tab. VII).

Tabelle VII: 76 Mütter mit Rh-Prophylaxe, die im November 1971 nachuntersucht werden konnten.

| Spontangeburten | | geburtshilfliche Eingriffe | |
|---|---|---|---|
| z. Zt. der Prophylaxe | | | |
| Antikörper-negativ | 45 | 22 | |
| Antikörper-positiv | 3 (1) | 6 | (1) |

Die in Klammern aufgeführten Zahlen bedeuten positiven Antikörpernachweis bei der Nachuntersuchung.

5 Patientinnen, die prophylaktisch mit IgG-Anti-D behandelt worden waren, konnten nach der Geburt eines zweiten Rh-positiven Kindes serologisch untersucht werden. Bei keiner dieser Patientinnen konnten post partal Rh-Antikörper nachgewiesen werden, und keines ihrer neugeborenen Kinder zeigte Zeichen einer Rh-Erythroblastose.

## V. Diskussion

Das Vorgehen bei der Durchführung der Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung an der Universitäts-Frauenklinik Homburg unterscheidet sich in einigen Punkten von dem Schema, das von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zur Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung erarbeitet wurde. Aus organisatorischen und personellen Gründen wurde an der Universitäts-Frauenklinik Homburg nämlich ein Untersuchungs- und Behandlungsprogramm durchgeführt, welches im wesentlichen praktischen Erfordernissen entspricht und in seiner Durchführung auch für mittlere und kleinere Krankenhäuser sowie geburtshilfliche Praxen geeignet erscheint.

Zur Feststellung einer etwaigen Sensibilisierung kam ein zweistufiges Testverfahren zur Anwendung:
Mit dem Bromelin-Test wird zunächst geprüft, ob Antikörper vorhanden sind. Fällt dieser Nachweis positiv aus, wird der indirekte Coombstest angeschlossen. Damit kann unterschieden werden, ob unspezifische Antikörper, z.B. Kälte-

agglutinine oder aber spezifische D-Antikörper vorliegen. Durch eine Verdünnungsreihe kann zusätzlich die Höhe des Antikörpertiters bestimmt werden. Nicht erfaßt werden mit dieser Methode Sensibilisierungen im ABO-System sowie Antikörper gegen andere Blutfaktoren wie KELL, DUFFY, KIDD etc., die allerdings nach Angaben von KRIEG auch nur in 3 % aller Erythroblastosefälle als Antigene wirksam sind (11).

Auf den Nachweis fetaler Erythrozyten im mütterlichen Blut wird verzichtet, da durch einen negativen HbF-Nachweis eine Sensibilisierung der Mutter keineswegs ausgeschlossen werden kann (16, 19, 20). Es muß allerdings daran gedacht werden, daß durch die unterlassene HbF-Bestimmung fetomaternale Makrotransfusionen sowie etwaige Späteinschwemmungen nicht erkannt werden. Nach Untersuchungen von BARTSCH ist jedoch bekannt, daß nur bei 0,2 % der rh-negativen nicht sensibilisierten Mütter Einschwemmungen von mehr als 25 ml fetalen Blutes vorkommen (20). Mit der zuletzt gewählten Dosis von 400 mikrogramm IgG-Anti-D, die bei Verdacht auf fetomaternale Makrotransfusion in der Folge geburtshilflicher Eingriffe appliziert wurde, ist man daher in der Lage, bei 99,8 % der behandelten Mütter eine Rh-Sensibilisierung

zu verhindern. Nach SCHNEIDER (19) sind nämlich bereits 260 mikrogramm IgG-Anti-D (i.m. verabreicht) ausreichend, um das Rh-Antigen von 20 ml Rh-positiven Blutes zu inaktivieren.

Besteht kein Verdacht auf größere Einschwemmung fetalen Blutes, wird eine Dosis alternierend zwischen 200 und 300 mikrogramm IgG-Anti-D i.m. appliziert. Es wäre jedoch zu erwägen, ob nicht generell eine Dosis von 400 mikrogramm gewählt werden sollte, auch wenn man damit voraussichtlich nur 0,2 % Frauen mehr erfaßt, da auch bei Spontangeburten vereinzelt fetomaternale Makroeinschwemmungen beobachtet wurden.

Die Ergebnisse der bisher angewandten Sensibilisierungsprophylaxe zeigen, daß keine der protektiv behandelten, nicht sensibilisierten Frauen Antikörper gebildet hat, wobei zu berücksichtigen ist, daß bei 33,1 % der Patientinnen eine geburtshilfliche Manipulation vorgenommen worden war. Eine im Vergleich dazu herangezogene Sammelstatistik vom Mai 1970 (20) zeigt, daß bei einem Kollektiv von 22.239 prophylaktisch behandelten Patientinnen es zu einer Sensibilisierungsrate von

0,42 % gekommen ist.

Von den nicht prophylaktisch behandelten, nachuntersuchten Patientinnen hatte ebenfalls keine der Frauen Antikörper gebildet. Ein Vergleich mit der internationalen Statistik von 1970, bei der die Sensibilisierungsrate für nicht behandelte Frauen bei 5,75 % liegt, ist allerdings wegen der äußerst geringen Anzahl von 7 Patientinnen in unserem Krankengut nicht möglich.

Von 9 Patientinnen, die trotz bereits eingetretener Sensibilisierung mit IgG-Anti-D behandelt wurden, wiesen 7 Frauen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine Antikörper auf. Es bleibt allerdings die Frage offen, ob es sich bei dem Antikörpernachweis vor dem Einsetzen der Behandlung nicht um ein falsch-positives Ergebnis gehandelt hat. Allerdings berichtet GALLASCH, daß auch bei bereits nachweisbarer Sensibilisierung eine Anti-D-Behandlung versucht werden kann, sofern die frisch eingeschwemmten HbF-Zellen ausreichend mit Anti-D besetzt werden (20). Möglicherweise ist in diesen Fällen tatsächlich ein Sensibilisierungsschutz zu erreichen, da nach ROBERTSON eine unerkennbare Sensibilisierung während der Schwangerschaft in etwa 2 % der Fälle zu erwarten ist (15),

andererseits aber statt 2 % nur 0,42 % der prophylaktisch behandelten Mütter Antikörper bilden.

2 sensibilisierte, protektiv mit 200 mikrogramm Anti-D behandelte Patientinnen haben bei der Nachuntersuchung Antikörper aufgewiesen. Es bleibt offen, ob in diesen Fällen die Dosierung von IgG-Anti-D zu gering war, oder aber ob, wie verschiedene Autoren (15, 16) behaupten, eine Behandlung mit Immun-Globulin-Anti-D bei bereits eingetretener Sensibilisierung unwirksam ist, wobei allerdings der Grad der Sensibilisierung eine wesentliche Rolle spielen dürfte.

5 der von uns mit Anti-Rh-Globulin behandelten, nicht sensibilisierten Frauen haben bereits ein weiteres Rh-positives Kind geboren. Keine dieser Mütter war bei der zweiten Geburt im Rh-System sensibilisiert, und keines der Neugeborenen war an Erythroblastose erkrankt.

Obwohl die vorliegenden Ergebnisse für eine fast 100 %ige Wirksamkeit der Rh-Prophylaxe sprechen, wird eine verbindliche Aussage nur durch eine große prospektive Untersuchungsreihe von rh-negativen, protektiv behandelten Müttern, bei

denen es erneut zu einer Schwangerschaft kommt, möglich sein.

rh-negative Mütter, bei denen es zu einer Fehlgeburt kam, sind bislang an der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar nicht prophylaktisch behandelt worden. Es erscheint jedoch sinnvoll, in Zukunft auch diese Frauen, sofern der väterliche Rh-Faktor nicht sicher als negativ bekannt ist, zumindest jenseits der 12. Schwangerschaftswoche in die Prophylaxe mit einzubeziehen.

## VI. Zusammenfassung

An Hand von 76 Fällen rh-negativer Mütter, die ein Rh-positives Kind geboren hatten, wurde die Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlung mit IgG-Anti-D überprüft. Bei 74 Frauen konnten nach Applikation von Immun-Globulin-Anti-D keine Antikörper nachgewiesen werden. 67 von diesen Frauen waren zum Zeitpunkt der Prophylaxe nicht nachweisbar im Rh-System sensibilisiert; 7 Frauen hatten bereits vor der Prophylaxe-Behandlung Rh-Antikörper aufgewiesen. Bei 2 Patientinnen wurden bei der Nachuntersuchung Antikörper gefunden; es handelt sich hierbei jedoch um Frauen, die zum Zeitpunkt der IgG-Anti-D-Behandlung bereits im Rh-System sensibilisiert waren. Die applizierten Dosen von Immun-Globulin-Anti-D lagen zwischen 200 und 400 mikrogramm. Die gewonnenen Ergebnisse stimmen mit den Erfahrungen anderer Autoren überein.

## VII. Literaturverzeichnis

1. BOSSI, E.: Der Einfluß des ABO-Blutgruppensystems auf die Entstehung des durch Rh-Inkompatibilität bedingten Morbus haemolyticus neonatorum. Helv. paediat. Acta 19: 34 - 41 (1964).

2. DEICHER, H.: Zum Wirkungsmechanismus der Prophylaxe der Sensibilisierung im Rhesus-System mit Immunglobulin G Anti-D. Morbus haemolyticus neonatorum 6: 10 - 20 (1970); Cilag-Chemie GmbH, Alsbach/Bergstr.

3. FINN, R.; CLARKE, C.A.; DONOHOE, W.T.A.; McCONNELL, R.B.; SHEPPARD, P.M.; LEHANE, D.; KULKE, W.: Experimental studies on the prevention of Rh-haemolytic disease. Brit. Med. J. 1961/I, 1486 - 1490.

4. FISCHER, K.; LUBOLDT, W.: Indikation, Dosierung und Effektivitätskontrollen. Referat a.d. Symposium über die Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung, Königstein/Ts., November 1971.

5. GALLASCH, E.; KARTE, H.; KOZIOL, D.; STEIN, H.: Morbus haemolyticus neonatorum. Med. Klinik 12: 441 - 446 (1968) und 13: 481 - 485 (1968).

6. GATHOF, A.G.; GATHOF, G.E.; HAUG, H.; WAGNER, S.: Experimentelle Untersuchungen über die Verhinderung der Rhesus-Sensibilisierung. Bibl. haemat. 32: 124 - 134 (1969).

7. GATHOF, A.G.: Erythroblastosevorsorgeuntersuchung und Verhinderung der Sensibilisierung mit Immunglobulinen. Mon.Kurse ärztl. Fortb. 17: 365 - 370 (1967).

8. HÖVELS, O.; ALBRECHT-BELLINGRATH, W.: Morbus haemolyticus neonatorum aus der Sicht des Kinderarztes. Mon.Kurse ärztl. Fortb. 17: 355 - 364 (1967).

9. HOLLÄNDER, L.P.: Pathogenese und Serologie des Morbus haemolyticus neonatorum. Mon.Kurse ärztl. Fortb. 17: 348 - 350 (1967).

10. KLEIHAUER, E.; BRAUN, H.; BETKE, K.: Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrozyten eines Blutausstriches.
Klin. Wschr. 35: 637 - 638 (1957).

11. KRIEG, H.: Die serologischen Schwangerenvorsorge-Untersuchungen.
Morbus haemolyticus neonatorum 5: 18 - 28 (1970); Cilag-Chemie GmbH, Alsbach/Bergstr.

12. LANDSTEINER, K.; WIENER, A.S.: An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 43: 223 (1940).

13. LEVINE, P.; KATZIN, E.M.; BUURNHAM, L.: Isoimmunization in pregnancy.
J. Amer. Med. Ass. 116: 825 - 827 (1941).

14. LEVINE, P.: Serological factors as possible causes in spontaneous abortions.
J. Hered. 34: 71 - 80 (1943).

15. ROBERTSON, J.G.: Prevention of Rh-Immunization by Anti-$Rh_o$-(D)-Immun-Globulin G (RhoGAM (R)).
Med. Welt 21: 1991 - 1995 (1970).

16. SCHELLONG, G.: Praktische Probleme bei der Immunprophylaxe der Rh-Sensibilisierung.
Morbus haemolyticus neonatorum 5: 3 - 17 (1970); Cilag-Chemie GmbH, Alsbach/Bergstr.

17. SCHNEIDER, J.: Die Prophylaxe der Rhesus-Sensibilisierung mit Immunglobulin Anti-D.
Immunbiologische Informationen 15: 725 - 732 (1968); Behring-Werke AG, Marburg/Lahn.

18. SCHNEIDER, J.: Tagungsbericht 3. Arbeitstagung zur Prophylaxe der Rhesus-Sensibilisierung mit Immunglobulin-Anti-D.
Geburtsh. Frauenheilk. 28: 587 - 588 (1968).

19. SCHNEIDER, J.: Die Prophylaxe mit Anti-D-Immunglobulin.
Morbus haemolyticus neonatorum 6: 3 - 9 (1970); Cilag-Chemie GmbH, Alsbach/Bergstr.

20. SCHNEIDER, J.: Tagungsberichte IV. Arbeitstagung zur Prophylaxe der Rhesus-Sensibilisierung mit Immunglobulin-Anti-D.
Geburtsh. Frauenheilk. 31: 493 - 522 (1971).

21. SMITH, B.D.; HABER, J.M.; QUEENAN, J.T.: Irreguläre Antikörper bei schwangeren Frauen.
Vortrag a.d. 11. Kongreß d. Internat. Gesellschaft f. Bluttransfusion, Sydney, 27.8.1966.

## Lebenslauf

Am 10. März 1941 kam ich als erstes Kind des Zahnarztes Dr. Karl Lück und seiner Ehefrau Berta, geb. Dietrich, in Saarburg, Bez. Trier, zur Welt.

Im Herbst 1947 wurde ich in die katholische Volksschule in Saarburg eingeschult. Vom Frühjahr 1952 an besuchte ich das Staatliche Neusprachliche Gymnasium Saarburg, wo ich im März 1961 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg. Vom Sommersemester 1962 bis Ende Wintersemester 1964/65 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität in Bonn, wo ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und das Physikum bestand. Im Sommersemester 1965 studierte ich an der Universität in Wien. Im Wintersemester 1965/66 schrieb ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg ein, wo ich im Dezember 1967 mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen abschloß.

Im Januar 1968 begann ich am Kreiskrankenhaus Merzig/Saar die Medizinalassistentenzeit, die im Dezember 1969 abgeschlossen war.
Seit dem 1. Januar 1970 bin ich als Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Merzig tätig.

Herrn Professor Dr. med. H. Limburg danke ich für die großzügige Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Herrn Professor Dr. med. W. Rindt gilt mein Dank für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die wertvollen Anregungen, die er mir bei der Abfassung der Arbeit zukommen ließ.